



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 24 784 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/50
A 61 K 9/10

⑲ Aktenzeichen: 197 24 784.9
⑳ Anmeldetag: 5. 6. 97
㉑ Offenlegungstag: 10. 12. 98

11017 U.S. PTO
10/023427
12/12/01

DE 197 24 784 A 1

⑦① Anmelder:
Bodmeier, Roland, Prof. Dr., 14163 Berlin, DE

⑦② Vertreter:
Schubert, K., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
14167 Berlin

⑦③ Erfinder:
gleich Anmelder

⑤⑤ Entgegenhaltungen:
US 49 38 763
EP 5 39 751 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen
Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt
⑤④ Verfahren zur in-situ Herstellung von Partikeln

DE 197 24 784 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft flüssige oder halbfeste Zubereitungen, die nach Einbringen in den Körper in-situ Partikel bilden und den Wirkstoff retardiert freisetzen.

Für die Behandlung bestimmter Krankheiten kann der Arzneistoff als Depotform parenteral appliziert werden. Dazu bieten sich neben klassischen Arzneiformen, wie z. B. öligen Suspensionen, moderne Arzneiformen auf der Basis biokompatibler Polymere an. Da die polymeren Träger fest sind, werden diese in entsprechende Implantate oder Partikel verarbeitet und dann in den Körper durch Implantation oder Injektion eingebracht.

Zur Implantatherstellung wird der Arzneistoff mit dem Träger gemischt und dann in die gewünschte Implantatform (Zylinder, Pellet, Film, Faser), z. B. durch Extrusion oder Verpressen bei erhöhten Temperaturen gebracht. Solche festen Implantate werden dann meist durch einen chirurgischen Eingriff oder durch Hohlnadeln mit großem Durchmesser in den Körper eingebracht.

Als Alternative zu Implantaten können arzneistoffhaltige Partikel, z. B. Mikropartikel verwendet werden. Suspensionen dieser Partikel können aus einer Spritze durch eine Injektionsnadel injiziert werden. Mikropartikel werden außerhalb des Körpers durch verschiedene Verfahren wie z. B. "Solvent evaporation" -, organische Phasenseparation- oder Sprühtrocknungs-Verfahren hergestellt. In der zur Herstellung bioabbaubarer Mikropartikel häufig verwendeten Solvent-Evaporations-Methode wird z. B. ein Arzneistoff in einer Lösung eines bioabbaubaren Polymeren wie Polylaktid in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel (z. B. Dichlormethan) gelöst oder dispergiert. Diese arzneistoffhaltige Polymerphase wird dann in eine äußere wässrige Phase zur Bildung wirkstoffhaltiger Polymertröpfchen emulgiert. Die Mikropartikel werden nach Verdampfen des Lösungsmittels durch Erhärtung des Polymeren erhalten und dann von der wässrigen Phase abgetrennt und getrocknet.

Handelspräparate bioabbaubarer Mikropartikel (z. B. Depo-Depot, Enantone) bestehen aus einem Trockenpulver der Mikropartikel und einem wässrigen Suspensionsvehikel. Aufgrund der hydrolytischen Instabilität der bioabbaubaren Polymeren werden die Mikropartikel und das wässrige Suspensionsvehikel getrennt, z. B. in Zweikammerspritzen oder in zwei Ampullen, aufbewahrt. Die Mikropartikel werden dann unmittelbar vor der Anwendung in dem wässrigen Suspensionsvehikel suspendiert und dann injiziert.

Die Herstellung dieser Partikel-Präparate ist sehr aufwendig und muß unter sterilen oder aseptischen Bedingungen erfolgen. Weiterhin sind die meisten Mikroverkapselungsverfahren nur schwer oder gar nicht auf den Produktionsmaßstab zu übertragen. Die Produkteigenschaften sind abhängig von vielen Prozeß- und Formulierungsvariablen. Die Suspendierung der Mikropartikel in dem Suspensionsvehikel mit nachfolgender Injektion kann mit Schwierigkeiten verbunden sein (z. B. Agglomeration, Mikropartikelrückstände in der Spritze, Verstopfen der Kanüle, etc.).

Um die Probleme von Implantaten und Mikropartikeln zu vermeiden, wurde eine Zubereitung bestehend aus einer arzneistoffhaltigen Polymerlösung entwickelt (US 4,938,763). Diese Lösung wird in den Körper, z. B. intramuskulär oder subcutan injiziert und das Implantat bildet sich in-situ durch Ausfüllen des Polymeren nach Lösungsmitteldiffusion in das umliegende Gewebe oder Eindiffundieren von Körperflüssigkeiten. Die Polymerlösung muß durch eine Nadel injizierbar sein, darf also nicht zu viskos sein. Der Polymergehalt der Polymerlösung ist damit in erster Linie durch die Viskosität und nicht durch die Löslichkeit des Polymeren li-

miert. Nachteile dieser Methode sind daher die Verwendung hoher Lösungsmittelanteile mit entsprechender Toxizität oder Verträglichkeitsproblemen, und, nach Injektion in Weichgewebe, die etwas unkontrollierte Verhärtung des Polymeren mit nicht genau definierter Oberfläche des Implantats. Dies kann unter Umständen zu irreproduzierbaren Freisetzungsprofilen führen.

Aufgabe dieser Erfindung ist die Entwicklung einer Arzneiform, die einfach herzustellen ist und die Probleme, die bei der Entwicklung und Anwendung von Mikropartikeln und Implantaten auftreten, weitgehend vermeidet. In der vorliegenden Erfindung werden biokompatible Partikel nicht separat hergestellt und kurz vor der Anwendung suspendiert und in den Körper eingebracht oder ein Implantat in-situ hergestellt, sondern die Partikel bilden sich in-situ aus einer flüssigen oder halbfesten Zubereitung nach Einbringen in den Körper.

Dabei wird z. B. eine wirkstoffhaltige Dispersion einer Polymerlösung in einer zweiten, äußeren Phase (z. B. ein Öl) hergestellt und in den Körper eingebracht. Die Partikel bilden sich dann durch Verfestigung der inneren Trägerphase, z. B. durch Lösungsmitteldiffusion in die Umgebung oder Eindiffusion von Körperflüssigkeiten. Die Dispersion kann z. B. im Falle von bioabbaubaren Polymeren i.m. oder s.c. injiziert werden, im Falle peroraler Anwendung könnte die flüssige Dispersion in Weichgelatinekapseln abgefüllt werden. Im Kontakt mit Körperflüssigkeiten kann sich die innere Phase verfestigen und Partikel bilden. Der Sammelbegriff "Partikel" wird für Pellets, Mikro- und Nanopartikel verwendet. Partikel können auch aus Agglomeraten kleinerer Partikel bestehen.

Der Träger wird also in überwiegend flüssiger und nicht in fester Form in den Körper eingebracht. Die trägerhaltige innere Phase der Dispersion verfestigt sich dann im Körper, der Wirkstoff wird verzögert freigesetzt. Bei dieser Methode handelt es sich praktisch um die Herstellung einer Dispersion/Emulsion, die in den Körper eingebracht wird und es dadurch zu einer Verfestigung der inneren Phase kommt. Die aufwendige Herstellung von Mikropartikeln oder Implantaten und die Suspendierung der Partikel vor der Applikation entfällt.

Die Zubereitungen können durch den Fachmann bekannte Verfahren aus der Trägerphase, der äußeren Phase und eventuell weiteren Hilfsstoffen hergestellt werden. Die Herstellung flüssiger oder halbfester Zubereitungen fällt in den Bereich klassischer pharmazeutisch-technologischer Verfahrenstechniken. Dispersionen mit kleinerer Teilchengröße (z. B. kolloidaler Teilchengroßenbereich) können z. B. durch Hochdruckhomogenisierung erhalten werden. Die Zubereitung kann auch erst kurz vor der Anwendung hergestellt werden. Die Trägerphase und die äußere Phase können in diesem Fall getrennt aufbewahrt werden.

Als Trägersubstanzen kommen vor allem wasserunlösliche Polymere, synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Ursprunges in Frage. Dazu zählen Cellulosederivate (z. B. Celluloseacetat, Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat), Acrylinderivate (z. B. Eudragit, Poly(methylmethacrylat)) und vor allem auch biokompatible und bioabbaubare Polymere wie Polyanhydride, Polyester, Polyorthoester, Polyurethane, Polycarbonate, Polyphosphazene und Polyacetale. Wichtig dabei sind Polyester wie Polylaktid, Polyglykolid, Polycaprolacton, Polyhydroxybutyrat- oder -valerat. Es können auch Co- oder Terpolymere oder auch Kombinationen der Trägersubstanzen verwendet werden. Die maximal verwendbare Trägerkonzentration hängt dabei überwiegend von der Viskosität der Trägerphase und der Intensität des Dispergiergerätes ab. Obwohl die Trägerphase, z. B. zur pa-

11017 U.S. PTO
10/023427
12/12/01

renteralen Injektion, nicht ausreichend fließfähig ist, kann durch ihre erfindungsgemäße Einarbeitung in die äußere fließfähige Phase eine injizierbare Zubereitung erhalten werden. Es können daher im Vergleich zu injizierbaren Polymerlösungen wesentlich höher konzentrierte Polymerlösungen und damit weniger Lösungsmittel verwendet werden.

Bei wirkstoffhaltigen Zubereitungen kann der Wirkstoff in der Trägerphase gelöst und/oder dispergiert (suspendiert oder emulgiert) vorliegen. Zu den Wirkstoffen zählen niedere- und höhermolekulare Arzneistoffe (z. B. auch Peptide, Proteine) zur human- und veterinärmedizinischen Anwendung und Substanzen, die in der Landwirtschaft, im Haushalt, in der Nahrungsmittel-, kosmetischen und chemischen Industrie und anderen Industriezweigen genutzt werden. Ein Teil des Wirkstoffes kann auch der äußeren Phase, z. B. zum Erzielen einer Initialdosis, beigegeben werden. Selbstverständlich können auch Kombinationen von Wirkstoffen verwendet werden.

Zu den Lösungsmitteln, in die das Trägermaterial einge-
arbeitet wird, gehören Wasser, Ethanol, Citratester (z. B. Triethylcitrat), Triacetin, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol, Aceton, Ethylacetat, Methylacetat, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-Pyrrolidon. Es können auch Lösungsmittelgemische verwendet werden, ausgewählt z. B. nach der Lösungsmittelqualität für das Polymer oder Mischbarkeit mit wässrigen und öligen Phasen. Durch die Lösungsmittelauswahl kann z. B. die Mischbarkeit der Trägerflüssigkeit mit Körperflüssigkeiten, der äußeren Phase und die Verfestigung der Trägerphase beeinflusst werden. Die Viskosität der Trägerphase kann durch den Träger (z. B. Molmasse, Konzentration etc.) und auch durch das Lösungsmittel beeinflusst werden.

Die zweite Phase der Zubereitung kann mit Wasser nicht, nur teilweise oder vollständig mischbar sein. Dazu gehören unter anderem natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse, wie z. B. Baumwollsaatöl, Sojaöl, Saffloröl, hydriertes Erdnußöl, Olivenöl, Rizinusöl, Triglyceridgemische (z. B. Miglyol), Silikonöl, Isopropylmyristat, Ethyloleat, Paraffine, Glycerol, Propylenglykol und Polyethylenglykol.

Der zweiten können viskositäts erhöhende Stoffe, z. B. Fettsäuresalze mehrwertiger Kationen, Polymere, Siliciumderivate oder höherschmelzende Lipide beigegeben werden. Das Fließverhalten der äußeren Phase kann auch durch Zusätze verändert werden, z. B. könnte eine Phase gebildet werden, bei der es während der Injektion zur einer Verringerung und im Ruhezustand zu einer Erhöhung der Viskosität kommt (thixotropes Fließverhalten).

Zur Herstellung der Dispersion können Stabilisatoren, wie z. B. Emulgatoren notwendig sein. Zu den Emulgatoren zählen u. a. Polyethylenglykolfettsäureester, -fettsäureether, -sorbitanfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Partialfettsäureester mehrwertiger Alkohole oder Zucker, Lecithine und Poloxanere.

Eine erfindungsgemäße Zubereitung besteht z. B. durch Herstellung einer arzneistoffhaltigen Polymerlösung, die in eine äußere, z. B. eine Ölphase, dispergiert wird. Diese Zubereitung kann dann injiziert werden und die Partikel bilden sich aus der inneren Phase, den arzneistoffhaltigen Polymertröpfchen, durch Verfestigung nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten. Der Verfestigungsgrad kann durch die Auswahl des Polymeren, des Lösungsmittels und der äußeren Phase beeinflusst werden.

Die Teilchengröße und Teilchengrößenverteilung der inneren Phase und damit auch indirekt der verfestigten Partikel kann z. B. durch die Auswahl des Emulgators bzw. des

Emulgatorkomplexes, die Art und Intensität des Emulgierverfahrens und die Viskosität der inneren und äußeren Phase beeinflusst werden.

Die Wirkstofffreisetzung kann unter anderem durch den Dispersitätsgrad, die Arzneistoffbeladung, das Polymer, die Polymerkonzentration, und die Molmasse des Polymeren beeinflusst werden. Ferner können auch Freigaberegulatoren, wie z. B. hydrophile oder lipophile Stoffe anorganischer, organischer oder polymerer Natur mit eingearbeitet werden.

Die Zubereitungen können vor allem parenteral oder peroral aber auch in verschiedenen Körperöffnungen (z. B. rektal, vaginal oder peridantal) angewendet werden. Zur Herstellung der fertigen Darreichungsform können die Zubereitungen z. B. in eine Spritze oder in eine Ampulle oder, bei peroraler Anwendung, in eine Kapsel gefüllt werden.

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

Beispiel 1

Poly(d,l-lactid) (Resomer-203, Boehringer Ingelheim) wird in Dimethylsulfoxid und PEG 400 und Tween 80 (3%, bezogen auf die innere Phase) gelöst. Aluminiumstearat (2%) wird in Erdnußöl unter Erwärmen eingearbeitet, anschließend wird die Temperatur gesenkt und Span 80 (3%) zugemischt. Diese Polymerphase wird in die zweite Phase zur Bildung einer Emulsion einemulgiert.

Beispiel 2

Poly(d,l-lactid) (Resomer-203, Boehringer Ingelheim) wird in Triethylcitrat und Tween 80 (3%, bezogen auf die innere Phase) gelöst. Diese Polymerphase wird in Glycerol zur Bildung der Dispersion einemulgiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur in-situ Herstellung von Partikeln, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung einer flüssigen Trägerphase und einer zweiten Phase hergestellt wird und diese Mischung in einen lebenden Körper eingebracht wird und Partikel bildet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase mit der zweiten Phase nicht oder nur teilweise mischbar ist und eine Dispersion bildet.
3. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase die innere Phase dieser Dispersion ist und Partikel bildet.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung durch Hochdruckhomogenisierung hergestellt wird.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung unter Erwärmen hergestellt wird.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase kleiner als 200 µm ist.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase im kolloidalen Bereich liegt.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung kurz vor dem Einbringen in den Körper

aus der Trägerphase und der äußeren Phase hergestellt wird.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase und die äußere Phase getrennt aufbewahrt werden.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase und die äußere Phase in einer Zweikammerspritze aufbewahrt werden.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase und die äußere Phase in Kontakt, aber in nicht oder nur teilweise dispergiertem Zustand aufbewahrt werden.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger in der Trägerphase gelöst vorliegt.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein wasserunlösliches Polymer ist.

14. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Cellulosederivat ist.

15. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Acrylatderivat ist.

16. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein biokompatibles oder ein bioabbaubares Polymer ist.

17. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Polylaktid oder ein Polylaktid-Glykolidecopolymer ist.

18. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel für den Träger ein organisches Lösungsmittel ist.

19. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Lösungsmittelgemisch verwendet wird.

20. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel mit Wasser mischbar ist.

21. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase mit Wasser nicht oder nur teilweise mischbar ist.

22. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse enthält.

23. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase mit Wasser mischbar ist.

24. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden.

25. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung viskositäts erhöhende Substanzen enthält.

26. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung thixotropes Fließverhalten zeigt.

27. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Stabilisatoren enthält.

28. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Freigaberegulatoren enthält.

29. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zubereitung Wirkstoffe beigegeben werden.

30. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Trägerphase gelöst vorliegt.

31. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Trägerphase dispergiert (suspendiert oder emulgiert) vorliegt.

32. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff auch in der äußeren Phase vorliegt.

33. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Peptid- oder Proteinanzustoff ist.

34. Zubereitung hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.

35. Zubereitung hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur peroralen Anwendung.

36. Zubereitung hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur peroralen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform in Form einer Kapsel ist.

37. Zubereitung hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur parenteralen Anwendung.

38. Partikel hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.

- 1 -

19 Federal Republic of Germany

Publication

51 Int. C.⁶

DE 197 24 784 A1

A 61 K 9/50

A 61 K 9/10

21 File number: 197 24 784.9

22 Date of registration: 5.6.97

43 Date of publication: 10.12.98

GERMAN

PATENT OFFICE

71 Applicant:

Bodmeier, Roland, Prof. Dr.,
14163 Berlin, DE

74 Representative:

Schubert, K., Dipl. Chem.
Dr. Pat. user,
14167 Berlin

72 Inventor:

same as applicant

56 References:

49 38 763 US

5 39 751 A1 EP

The following details are taken from the documents of the applicant.

Contract of testing according to § 44 PatG is given.

54 Procedure for the in-situ manufacture of particles.

Description

The invention is about fluid or semi-solid preparations that form in-situ particles after administering into the body and slowly release the substance.

For the treatment of certain diseases, the drug can be administered parenterally in the form of deposit. Modern medicinal forms are available on the basis of biocompatible polymers along with the classical medicinal forms, like for e.g. oily suspensions. Since the polymer carriers are solid, they are processed into the corresponding implantates or particle and are then administered into the body through implantation or injection.

The drug is mixed with the carrier for manufacture of implantates and then brought into the desired implantate form (cylinder, pellet, film, fibre), for e.g. by extrusion or pressing at high temperatures. Such solid implantates are then mostly administered in the body by a surgical procedure or by hollow needles with a large diameter.

As an alternative to implantates, particles containing drug, for e.g. microparticles can be used. Suspensions of these particles can be injected from a syringe through injection needle. These microparticles are manufactured outside the body through different procedures like for e.g. solvent evaporation-, organic phase separation or spray-drying procedures. Most often, the solvent evaporation method is used for the manufacture of biodegradable microparticles. In this method, for e.g. a drug is dissolved or dispersed in a solvent that does not mix with water (for e.g.

dichlormethane). This polymer phase containing the drug is then emulsified in an aqueous phase for formation of polymer drops containing the substance. The microparticles are obtained after evaporation of the solvent by hardening the polymer and then separated from the aqueous phase by filtration and dried.

Commercial preparations of biodegradable microparticles (for e.g. decapeptyl, enantone) consist of a dry powder of microparticles and an aqueous suspension vehicle. The microparticles and the aqueous suspension vehicle are separately preserved for e.g. in two chamber needles or in two ampoules because of the hydrolytical instability of biodegradable polymers. The microparticles are then suspended directly before usage in an aqueous suspension vehicle and then injected.

The manufacture of these biodegradable particle preparations is very expensive and must be undertaken under sterile or aseptic conditions. Further, most of these microcapsulation procedures can hardly or cannot be used for large-scale production. The production properties are dependent on many process variables and formulation variables. The suspension of microparticles in the suspension vehicle with subsequent injection has many problems (for e.g. agglomeration, microparticle residues in the needle, blocking of tubular (hollow) needles etc.).

In order to avoid the problems for the manufacture and usage of implantates and microparticles, a preparation consisting of polymer solution containing the drug was developed (US-PS 4, 938, 763). This solution is injected into the body for e.g. intramuscular or subcutaneous and an implantate is formed in-situ by precipitation of polymer after solvent diffusion in the existing tissue or diffusion of body fluids. The polymer solution must be injectable through a needle. That means, it should not be too viscous. The polymer content of polymer solution is therefore limited by its viscosity first and not by its solubility of polymer. Disadvantages of this method are the usage of higher solvent parts with corresponding toxicity or tolerance problems, and also the slightly uncontrollable hardening of polymer with the not-accurately defined surface of implantate after injecting into the soft tissue. This can lead to irreproducible release of profiles.

The goal of this invention is to manufacture a drug that is easy to manufacture and to avoid problems that occur due to the development and usage of microparticles and implantates. In this invention, biocompatible particles are not produced separately, not suspended shortly before usage and not administered in the body or an implantate is produced in-situ, but, the particles are formed in-situ from a fluid or semi-solid preparation after administration into the body.

Thereby, for e.g. a dispersion containing an effective substance of polymer solution is manufacture in a second, explicit phase (for e.g. an oil) and administered into the body. The particles are formed by the solidification of inner carrier phase, for e.g. by solvent diffusion in the environment or diffusion of body fluids. The dispersion can be injected intramuscular or subcutaneous for e.g. in the case of biodegradable polymers. In case of peroral usage, the fluid dispersion can be filled in soft gelatin capsules. The inner phase can solidify in contact with the body fluids and particles are formed. The total concept "Particles" is used for pellets, micro particles and nano- particles. Particles can also be made out of agglomerates of smaller particles.

The carrier is administered preferably in more fluid/ semi-solid form and not in solid form. The carrier-containing inner phase of dispersion solidifies then in the body, the effective substance can be released retardedly. In this method, it deals practically with the manufacture of dispersion/emulsion. The expensive manufacture of microparticles or implantates and the re-suspension of particles before application is missing.

The preparations can be produced from a procedure known to the expert from the carrier phase, the explicit phase and possibly other adjuvants. The manufacture of fluid or semi-solid preparations is missing in the area of classical pharmaceutical- technological procedures. Dispersions with smaller particle size (for e.g. colloidal particle size range) can be obtained for e.g.

through high pressure homogenization. The carrier phase and the explicit phase can be stored separately in this case.

Carrier substances are above all, water-insoluble polymers of synthetic, half-synthetic and natural origin. Cellulose derivatives (for e.g. cellulose acetate, ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate), hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate), acrylate derivatives (for e.g. eudragite, poly (methyl methacrylate), cyano acrylate) and also biocompatible and biodegradable polymers like poly anhydrides, polyester, poly orthoester, polyurethane, polycarbonates, polyphosphazene and polyacetals. Among these, the important ones are polyester like poly lactide, poly glycolide, poly caprolactone, poly hydroxy butyrate – or valerate. Even Co- or terpolymers or combinations of carrier materials can be used. The maximum usable carrier concentration depends on the viscosity of the carrier phase to a large extent and depends on the intensity of the dispersion device. An injectable preparation can be obtained by the processing into the explicit flowable phase as per the invention even if the carrier phase alone is not sufficiently flowable , for e.g. for parenteral injection. Thus, in comparison to injectable polymer solutions, higher concentrated polymer solutions can be used. Thus, it means lesser solvents.

The effective substance exists in the carrier phase dissolved and/or dispersed (suspended or emulsified) for preparations containing the effective substance. Effective substances mean lower- and higher molecular drugs (for e.g. even

peptides, proteins) for usage in human as well as veterinary application and substances that can be used in farming, household, food industry, cosmetic and chemical industry and other industrial branches. A part of the effective substance of the explicit phase, can be allotted for e.g. to administer the initial dose. Obviously, even combinations of effective substances can be used. Water, ethanol, Citrate ester (for e.g. triethyl citrate), triacetin, propylene glycol, glycerol, poly ethylene glycol, acetone, ethyl acetate, methyl acetate, dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, dimethyl acetamide, 2-pyrrolidon, N-methyl-2-pyrrolidon belong to the category of solvents in which the carrier material can be processed. Even solvent mixtures can be used chosen for e.g. according to the quality of solvent for the polymer or mixability with aqueous and oily phases. The mixability of carrier fluid with body fluids, the explicit phase and the solidification of carrier phase can be influenced by the choice of solvent. The viscosity of carrier phase can be influenced by the carrier (for e.g. molar mass, concentration etc.) and also by the solvent. The second phase of the preparation cannot be mixed with water, only partially or fully mixed with water. These include among other natural, half-synthetic or synthetic fats, oils or wax like cotton seed oil, soya oil, safflor oil, hydrated peanut oil, olive oil, castor oil, triglyceride mixtures (like miglyol), silicon oil, isopropyl myristate, ethyl oleate, paraffin, glycerol, propylene glycol or poly ethylene glycol.

Viscosity-increasing substances for e.g. fat acid salts of multi-valued cations, polymers, silicon derivatives or higher-melting lipids can be added to the second phase. The flow behavior of explicit phase can be changed also by additives, for e.g. a phase can be formed that results in a reduction of viscosity during the injection and results in an increase in viscosity when not used (thixotropic flow behavior).

Stabilizers can be used for the manufacture of dispersions, like for e.g. emulgators. Poly ethylene glycol- fat acid ester, -fat acid ether, - sorbitan fat acid ester, sorbitan fat acid ester, partial fat acid ester of multi-valued alcohols or sugar, lecithine and poloxamers can be counted as emulgators.

An invented preparation is made up for e.g. manufacture of drug containing polymer solution that is dispersed in the explicit, for e.g. oily phase. This preparation can then be injected and the particles are formed from the inner phase, the drug containing polymer drops, by solidification after contact with body fluids. The degree of solidification can be influenced by the choice of polymer, of solvent and of the explicit phase.

The particle size and the distribution of particle size of the inner phase and thereby also the solidified particles indirectly can be influenced for e.g. by the choice of emulgator(emulsifying agent) and also the emulgator complex, the type and intensity of emulsion process and the viscosity of the inner and outer phases.

The release of effective substance can be influenced also by the degree of dispersion, the charge of effective substance, the polymer, the polymer concentration, and the molar mass of polymer. Further, even release regulators, like for e.g. hydrophile or lipophile substances of inorganic, organic or polymer nature can be used.

The preparations can also be used above all peroral, and also in different openings of the body (for e.g. rectal, vaginal or periodontal). The invented preparations can be filled for e.g. in needle or in an ampoule or in a capsule for manufacture of finished forms.

The invention is explained better through the following examples, though these do not limit the invention.

Example 1

Poly (d,l-lactide) (Resomer-203, Boehringer Ingelheim) is dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) and PEG 400 and Tween 80 (3% with respect to the inner phase). Aluminum stearate (2%) is mixed in peanut oil under heating, finally, the temperature is lowered and Span 80 (3%) is mixed with it. This polymer phase is emulsified into the second phase to form an emulsion.

Example 2

Poly (d,l-lactide) (Resomer-203, Boehringer Ingelheim) is dissolved in triethyl citrate and Tween 80 (3%, with respect to the inner phase). This polymer phase is emulsified into glycerol for the formation of dispersion.

Patent claims

1. Procedure for in-situ manufacture of particles, **known thereby**, that a mixture of a fluid carrier phase and a second phase is manufactured and this mixture is administered in a live body and forms particles.
2. Procedure according to Claim 1, known thereby, that the carrier phase cannot be mixed or can be mixed only partially with the second phase and a dispersion is formed.
3. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier phase is the inner phase of this dispersion and forms particles.
4. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the preparation is done by high pressure homogenization.
5. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the preparation is done under heating.
6. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the particle size of the carrier phase is smaller than 200 μm .
7. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the particle size of the carrier phase exists in the colloidal range.

8. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the preparation is produced shortly before administration into the body from the carrier phase and the explicit phase.
9. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier phase and the explicit phase are stored separately from one another.
10. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier phase and the explicit phase are stored in a two-chamber needle.
11. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier phase and the explicit phase are stored in contact, but in non-dispersible state or only partially dispersible state.
12. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier exists dissolved in the carrier phase.
13. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier material is a water-insoluble polymer.
14. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier material is a cellulose derivative.
15. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier material is an acrylate derivative.

16. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier material is a biocompatible or a biodegradable polymer.
17. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the carrier material is a poly lactide or a poly lactide-glycolide copolymer.
18. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the solvent for the carrier is an organic solvent.
19. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that a solvent mixture is used.
20. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the solvent can be mixed with water.
21. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the second phase cannot be mixed or can be only partially mixed with water.
22. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the second phase contains natural, half-synthetic or synthetic fats, oils or wax.
23. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the second phase can be mixed with water.
24. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that usual adjuvants are used.

25. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that substances that increase the viscosity are added to the preparation.
26. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the preparation shows thixotropic flow behavior.
27. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that stabilizers are added to the preparation.
28. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that release regulators are added to the preparation.
29. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that effective substances are allotted to the preparation.
30. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the effective substance exists dissolved in the carrier phase.
31. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the effective substance exists dispersed (suspended or emulsified) in the carrier phase.
32. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the effective substance also exists in the explicit phase.
33. Procedure according to one or many of the above claims, known thereby, that the effective substance is a peptide- or protein drug.
34. Preparation manufactured as per one or many of the above claims.

35. Preparation manufactured as per one or many of the above claims for peroral usage.
36. Preparation manufactured as per one or many of the above claims for peroral usage, known thereby, that the drug is in the form of a capsule.
37. Preparation manufactured as per one or many of the above claims for parenteral usage.
38. Particles manufactured as per one or many of the aboveclaims.